

伽玛刀治疗 57 例局部晚期原发性肝癌

Gamma Knife in the Treatment for 57 Cases with Locally Advanced Primary Liver Cancer
CAI Jun, LI Shuang, LIANG Gai, et al.

蔡君, 李爽, 梁赅, 李晶晶, 杨婷, 蔡志强, 杨继元
(长江大学附属第一人民医院, 湖北荆州 434000)

摘要: [目的] 探讨伽玛刀立体定向放射治疗对原发性肝癌的近期疗效和不良反应。 [方法] 对诊断明确的 57 例原发性肝癌进行伽玛刀治疗, 使 50% 或 60% 的等剂量曲线覆盖靶体积(PTV), 使正常组织不超过各自的耐受剂量。通过剂量体积直方图(DVH)进行评估并优化放射治疗方案。单次放疗剂量 3~6Gy, 外围等效生物剂量 48~66Gy。 [结果] 放疗后 3 个月评价, 死亡 2 例, 完全缓解 3 例, 部分缓解 36 例, 稳定 6 例, 进展 10 例。总有效 (CR+PR) 率 68.4% (39/57)。1、2 年总生存率分别为 52%、27%, 中位生存期为 16 个月。放疗不良反应主要是胃肠道反应及放射性肝病。大多经对症处理后好转。 [结论] 伽玛刀以高分次剂量、短疗程、适形度好、肿瘤中心剂量高等特点, 可有效控制肿瘤的局部生长。

关键词: 肝肿瘤; 放射疗法; 伽玛刀
中图分类号: R735.7 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2012)04-0313-02

原发性肝癌是我国的常见病、多发病, 绝大多数患者就诊时已处于中晚期, 或由于肝硬化严重, 失去手术的机会。常规放疗和三维适形放疗治疗肝癌, 常因照射体积较大, 肝功能损伤较大, 患者难以耐受高剂量的照射, 效果仍不满意^[1]。近年来伽玛刀立体定向放射治疗以它的高度适形和靶区中心高剂量, 病变周围区域剂量陡减, 对不能手术的中晚期原发性肝癌或者拒行手术治疗的患者提供了一条新的治疗途径。长江大学附属第一医院 2007 年 1 月~2009 年 12 月利用全身伽玛刀高分次剂量、短疗程方案治疗原发性肝癌患者 57 例, 现将近期观察结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

57 例经 CT、B 超、AFP 或病理证实, 外科确定无法手术切除的中晚期肝癌患者以及拒行手术的早期肝癌患者。其中男性 36 例, 女性 21 例。年龄最大 67 岁, 最小 26 岁, 平均年龄 50 岁。肿块直径 6.6~16.0cm; 肝功能正常者 11 例, 异常者 46 例; AFP 阳性者 51 例, 阴性者 6 例。按照国际抗癌联盟 (UICC) 肝癌 2002 年 TNM 分期, T₂ 期 10 例, T₃ 期 33 例, T₄ 期 14 例, 均为 N₀、M₀。B 超或 CT 提示有门脉癌栓 (PVTT) 16 例, Child-Pugh 肝功能分级标准, A 级 40 例, B 级 17 例, C 级 0 例。22 例在伽玛刀治疗之前进行肝动脉化疗栓塞治疗 (TACE)

治疗。

1.2 治疗方法

应用 GMX-I 型立体定向伽玛射线旋转聚焦全身放射治疗系统及 TPS 治疗计划系统进行设计, 采用真空体模固定体位, 同时观察肝脏随呼吸运动的移动幅度, 训练患者平静呼吸, 记录坐标值及患者体表重复定位的 X、Y、Z 等坐标参数; 行 CT 增强扫描定位, 扫描层距 5mm, CT 扫描范围自膈顶至 3cm 至右肾下极, 获得的图像资料通过网络输入 TPS 治疗计划系统进行设计, 由两名放射肿瘤科医师共同勾画大体肿瘤体积 (GTV), 计划靶体积 (PTV) 确定原则如下: 肿瘤体积 (GTV) < 3cm 外扩 1.5~2cm, 3~5cm 外扩 1~1.5cm, 5~10cm 外扩 0.5~1cm, > 10cm 不外扩。由临床医师和物理师勾画靶区和危险器官 (organs at risk, OARs)。OARs 包括正常肝组织、胰腺、肾和脊髓等。使 50% 或 60% 的等剂量曲线覆盖靶体积 (PTV), 通过剂量体积直方图 (DVH) 进行评估并优化放射治疗方案, 使正常组织不超过各自的耐受剂量。单次放疗剂量 3~6Gy, 中位剂量 4.0Gy, 周边照射总剂量 30~50Gy, 中位剂量 42Gy, 按 L-Q 模型 (BED=nd(1+d/α/β), α/β=10), 换算成等效于 2.0Gy/次, 5 次/周的标准剂量, 外围等效生物剂量 48~66Gy, 中位剂量 56Gy。靶区邻近器官不超过其耐受剂量。操作人员检查、核对摆位数据, 确认无误后开始治疗。治疗期间给予常规保肝治疗同时避免使用任何化疗药物。

1.3 疗效评估

按 RECIST 实体瘤的疗效评价标准^[2]评定, 在放射治疗结束后 3 个月腹部 CT 进行评价。治疗后 1 年内每 3 个月复查 1 次, 1 年后每 6 个月复查 1 次。复查项目包括血象、肝肾功能、电解质、CEA、AFP、腹部 CT 和腹部 B 超。

2 结果

2.1 近期疗效

2 例于伽玛刀治疗后 3 个月内死亡, 其中 1 例出现非癌性腹水、肝大, 肝功能急剧恶化死亡; 另一例因发生消化道大出血抢救无效死亡。余 55 例中, 放疗后 3 个月评价, 完全缓解 3 例, 部分缓解 36 例, 稳定 6 例, 进展 10 例 (包括局部进展 1 例, 肝内转移 4 例, 肺内转移 3 例, 骨转移 2 例)。总有效

通讯作者: 杨继元, 教授, 博士; 长江大学附属第一人民医院肿瘤科, 湖北省荆州市金龙路 40 号 (434000); E-mail: yangjiyuanchina@163.com.

收稿日期: 2012-01-11; **修回日期:** 2012-02-18

(CR+PR)率 68.4%(39/57)。

2.2 生存情况

从伽玛刀治疗之日开始计算,随访期为3~24个月。中位随访14个月,随访率100%。至2011年8月,57例患者的1、2年总生存率分别为52%、27%,中位生存期为16个月。

2.3 不良反应

①急性不良反应:少数患者出现轻度恶心、厌食、乏力、食欲减退,对症处理后多可较快恢复,一般不影响放射治疗的进行。部分患者放射治疗早期出现肝区疼痛及腹胀,解热镇痛药治疗后缓解。1例患者在放射治疗后出现上腹部疼痛和上消化道出血死亡。少数患者外周血象出现I/II级白细胞下降,给予治疗后恢复正常。②慢性不良反应:2例患者出现RTOG III级后期不良反应,内窥镜镜检查显示胃或十二指肠出现糜烂、溃疡,给予奥美拉唑等药物治疗可缓解症状。③放射性肝病多在治疗后1~4个月出现。按照文献^[3]的诊断标准诊断为放射性肝病,本组放射性肝病的发生率为11%(6/57),其中1例患者经护肝治疗无效,于放射治疗后3个月内死亡。

3 讨论

自1956年Ariel应用外照射治疗肝癌至今已有近50年的历史,经历全肝放疗、局部放疗、全肝移动条放疗、超分割放疗等,证实肝癌对放射治疗相对敏感,但放射性肝损伤也较重。影响原发性肝癌放疗有效率和局控率的因素主要是放射剂量、分割时间、靶区体积等,克服这些条件的限制将会使有效率大大提高。Park等^[4]对158例原发性肝癌做适形放疗,总的有效率为67.1%,照射剂量<40Gy、40~50Gy和>50Gy的有效率分别为54.2%、68.6%、77.1%;Takayama等^[5]对31例原发性肝癌适形放疗,BED \geq 60Gy时,有效率为71.4%,<60Gy时为45.55%。因此,肿瘤剂量是决定有效率的重要因素,如果在不增加放射不良反应的前提下,提高放射剂量将提高原发性肝癌的有效率,多元分析结果显示靶区剂量是独立于肝脏肿瘤大小的预后指标^[6]。

立体定向放射治疗是近年发展起来的新的放射治疗手段,是更精确的适形放疗,能达到更高的局部放射剂量和更低的并发症概率^[7-9]。全身伽玛刀治疗作为一种填充式三维适形放疗,其高剂量分布区在三维方向上与肿瘤靶区高度一致,靶区外的正常组织在治疗过程中仅受到扫描式照射,剂量衰减快,有效地保护了正常组织,其分多次照射的方式较符合恶性肿瘤放疗的生物学要求,而且放疗疗程较短,通常在2~3周左右完成治疗计划,减少了残存肿瘤细胞加速再增殖的机会。本研究中,使用50%或者60%的等剂量曲线覆盖靶体积(PTV),周边照射物理总剂量30~50Gy,等效生物剂量约48~66Gy。肿瘤的中心剂量可达到1.6倍以上,部分患者肿瘤中心剂量可达到90Gy以上。本组57例肝癌治疗有效率为68.4%(39/57),治疗后6个月内肿瘤继续缩小。57例患者的1、2年总生存率分别为52%、27%,中位生存期为16个月。梁世雄等^[10]报道69例巨大肝癌的三维适形放射治疗(每次4~

8Gy,1周3次,照射次数为7~15次,总量53 \pm 6.6Gy,1、2和3年的生存率为41%、20%和17%,中位生存期为13个月。本组疗效略高于该三维适形治疗的疗效,可能与全身伽玛刀治疗肝癌中心剂量高,控制肿瘤更有效有关。说明伽玛刀高分次剂量、短疗程方案立体定向放射治疗可使生物学效应提高。

本研究中急性肝脏毒性、消化道反应、白细胞和血小板下降等放疗毒副反应均在患者可耐受的范围内,经对症处理,均恢复正常;死亡2例中,1例死于上消化道出血,1例死于肝功能急性衰竭,与患者本身肝脏肿瘤较大,肝功能基础差有关。同时本研究用伽玛刀治疗局部晚期原发性肝癌有一定的疗效,较晚期肝癌3~6个月的自然病程有明显延长,但效果仍不满意。10例进展患者中有9例短期内便出现肝内、肺和骨转移。由于巨大肝癌患者病期较晚,存在隐匿的移行转移灶可能性较大,因此肝外远处转移和肝内转移均是治疗失败的主要原因,是目前肝癌治疗上的难点。但临床上观察,绝大多数原发性肝癌死亡原因多为局部病灶增大引起相应的并发症,如肝脏破裂、门脉高压致消化道出血、正常肝组织失代偿致肝衰竭等。因此控制肝脏局部肿瘤意义重大。伽玛刀以高分次剂量、短疗程、适形度好、肿瘤中心剂量高等特点,可有效控制肿瘤的局部生长。为不能手术的中晚期原发性肝癌或者拒行手术治疗的患者提供了一条新的治疗途径。

参考文献:

- [1] 郭伟剑,宋明志,于尔辛,等.肝动脉化疗栓塞结合外放射治疗肝癌的研究[J].中华肿瘤杂志,1999,21(1):252-255.
- [2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [3] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(1): 13-47.
- [4] Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(1): 150-155.
- [5] Takayama K, Nagata Y, Negoro Y, et al. A retrospective analysis of conformal radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma using dose volume histogram [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(Suppl 1): 258-259.
- [6] 周振华,刘鲁明,成文武,等.立体适形放射治疗联合肝动脉化疗栓塞治疗肝细胞性肝癌的临床研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28 (3): 222-226.
- [7] 罗政,饶建,殷蔚伯.放疗在原发性肝癌治疗中地位和现状[J].中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(4): 345-346.
- [8] Chan LC, Chiu SK, Chan SL. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: report of a local single-centre experience [J]. Hong Kong Med J, 2011, 17(2):112-118.
- [9] Kwon JH, Bae SH, Kim JY, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer [J]. BMC Cancer, 2010, 10:475.
- [10] 梁世雄,朱小东,蒋国梁,等.巨大原发性肝癌69例的三维适形放疗[J].中国癌症杂志, 2006, 16(60): 478-479.